FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 — 1948 THESE N° 96

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Henri CODVELLE

Né le 13 Mai 1921, à Anvers (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 4 FEV 1948 ..... 19..

ESSAI

SUR LA

CANCERISATION DES GOITRES

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

-FEB 1973

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CODVELLE.**

Prenom : **Henri.**

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque.)

CODVELLE (Henri). — Essai sur la cancérisation des goitres. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 38 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

CODVELLE (Henri). — Essai sur la cancérisation des goitres. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 38 *p.*

(*Thèse Medec.* (*Etat*), *Paris* 1947, *N°* .....).

CODVELLE (Henri). — Essai sur la cancérisation des goitres. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 38 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

CODVELLE (Henri). — Essai sur la cancérisation des goitres. — Paris, Imp. R. Foulon, 1947, *in*-8°, 38 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1947, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri CODVELLE

Né le 13 Mai 1921, à Anvers (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19..

ESSAI

SUR LA

CANCERISATION DES GOITRES

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

RIJKS-
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale . .	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale . . .	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef . . Dr A. HAHN.

Bibliothécaires . . . . . Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner* ***aucune approbation ni improbation.***

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection.

A MA SŒUR

ET

A MON BEAU-FRERE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR GEORGES CODVELLE

A MON COUSIN

LE DOCTEUR FÉLIX CODVELLE

A MON PARRAIN

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur PERRIN

Directeur de l'Ecole de Médecine de Reims

A MES MAITRES
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT
DES HOPITAUX DE REIMS

Monsieur le Docteur VILDE.

Monsieur le Docteur RAILLIET.

Monsieur le Docteur JACQUINET.

Monsieur le Docteur QUENTIN.

Monsieur le Docteur DELATTRE.

Monsieur le Docteur HANNEDOUCHE.

Monsieur le Docteur GERMAIN.

Monsieur le Docteur BILLARD.

Monsieur le Docteur FONTAINE.

Monsieur le Docteur DESORMEAUX.

Monsieur le Docteur GUY.

Monsieur le Docteur LARDENNOIS.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Malgré sa rareté relative, le cancer du corps thyroïde a donné lieu à un grand nombre de publications, et ceci tant en raison de sa gravité toute particulière, qu'à cause des problèmes étiologiques, diagnostiques et pathogéniques qu'il soulève.

En effet, les anciens auteurs ont été frappés par la fréquence des antécédents goîtreux chez les malades atteints de néoplasmes malins du corps thyroïde et la plupart des travaux d'ensemble consacrés aux tumeurs malignes de la glande thyroïde soulignent d'emblée cette notion de « cancérisation des goîtres ».

Les études récentes n'ont fait que confirmer ces données classiques, mais elles ont souligné, du même coup, la difficulté qu'il y a à préciser exactement les relations entre les deux processus, si différents au point de vue clinique et anatomique.

Aussi, les interprétations sont-elles nombreuses et les avis souvent contradictoires, comme nous aurons l'occasion de le montrer par la suite.

Il faut remarquer d'emblée que la question de la dégénérescence maligne d'une néoformation bénigne n'est point particulière au corps thyroïde; elle se pose à propos de néoplasmes multiples et nous nous contentons de citer en exemples l'évolution vers la malignité des tumeurs bénignes de la prostate et du sein, admise par certains, rejetée par d'autres.

Dans le cas des cancers du corps thyroïde, le problème est d'ailleurs particulièrement complexe, parce que les difficultés du diagnostic clinique et même anatomo-pathologique rendent l'interprétation assez délicate.

En effet, l'examen clinique ne permet que rarement de situer dans le temps le début de la « cancérisation » d'un goître. Contrairement aux travaux classiques, les auteurs modernes tendent de plus en plus à admettre que l'évolution de certains cancers du corps thyroïde peut être très longue. WELTI et HUGUENIN estiment que des tumeurs malignes du corps thyroïde peuvent évoluer sous le masque d'un adénome simple pendant huit ans. DARGENT et GUINET vont encore plus loin et évaluent cette évolution à plus de dix années. On comprend donc que les signes de goître, relevés par l'interrogatoire de ces malades peuvent n'être que les signes du début d'un cancer à évolution lente; aussi, la plupart des statistiques anciennes doivent-elles être révisées en fonction de ce critère. En éliminant tous les cas dont l'évolution trop brève ne cadre pas avec l'hypothèse d'un goître cancérisé, DARGENT et GUINET ne retiennent que 50 pour 100 de cas où le cancer a été indiscutablement précédé d'un goître.

Le diagnostic anatomo-pathologique peut aussi comporter des difficultés. On sait depuis longtemps que les lignes histologiques du cancer thyroïdien au début, peuvent être d'une discrétion extrême et qu'une même pièce opératoire peut présenter, suivant les régions, des aspects très différents. Qu'il nous suffise de citer ici l'exemple classique de De QUERVAIN, qui constate chez un malade porteur de trois nodules intra-thyroïdiens, un adénome simple, un adénome proliférant de LANGHANS et un épithélioma. Les difficultés d'interprétation des coupes sont donc réelles, même si on ne va pas jusqu'à admettre la conception de certains auteurs

américains (GRAHAM, DUNHILL), d'après lesquels un cancer pourrait être histologiquement inapparent.

Il nous a semblé intéressant de rassembler dans le présent travail les conclusions des recherches récentes sur le problème de la cancérisation des goîtres. Nous rappellerons, au début de notre étude, les principaux signes cliniques et anatomiques du cancer du corps thyroïde, afin de mieux situer dans leur cadre les discussions relatives à la fréquence, à l'étiologie et aux manifestations anatomo-pathologiques des cancers thyroïdiens développés sur des goîtres.

LES SIGNES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DU CANCER DU CORPS THYROIDE

Le cancer du corps thyroïde survient surtout dans la deuxième moitié de la vie. L'âge de prédilection est compris entre quarante et soixante ans.

La notion étiologique essentielle est celle d'un goître pré-existant; nous y avons fait allusion dans l'introduction et nous y reviendrons par la suite.

Le début est des plus insidieux. L'attention du malade est en général attirée par deux modifications de la tumeur :

— son volume augmente rapidement, de semaine en semaine;

— sa consistance se modifie, le goître devient dur et douloureux.

La plupart des signes décrits à propos de la « période d'état » de la maladie sont des symptômes d'emprunt, relevant de la compression des organes voisins.

La compression de la trachée aboutit à une dyspnée continue ou à des accès de dyspnée paroxystique. Lorsque la tumeur englobe le récurrent, la voix devient bitonale et l'examen laryngologique met en évidence les anomalies de position des cordes vocales liées à une compression récurrentielle.

L'œsophage peut être comprimé par la douleur, d'où dysphagie, encore accrue du fait des spasmes œsophagiens.

L'examen du goître montre des modifications importantes. La tumeur est devenue irrégulière, bosselée; les nodules qui en modifient la forme sont d'une dureté ligneuse. La palpation est souvent douloureuse.

L'exploration méthodique des régions antérieures du cou permet dans certains cas la mise en évidence d'une adénopathie, d'abord péri-thyroïdienne, puis carotidienne.

En réalité, l'interprétation de ce symptôme classique doit tenir compte des recherches récentes de KNEELAND et collaborateurs, consacrées aux thyroïdes surnuméraires latérales. Il résulte en effet, des travaux des auteurs américains que des nodules thyroïdiens aberrants peuvent exister dans le territoire du sterno-cléido-mastoïdien, dans la région carotidienne. En raison de ce voisinage anatomique avec les ganglions lymphatiques de la chaîne carotidienne la confusion entre une métastase ganglionnaire d'un cancer thyroïdien et un nodule thyroïdien aberrant est toujours possible. La fréquence de ces thyroïdes aberrantes n'est pas très grande. CRILE l'évalue à 1 p. 1.000 des cancers thyroïdiens; FORSYTHE et collaborateurs en ont rencontré trente cas sur un total de trois mille huit cents interventions sur le corps thyroïde. Malgré cette rareté, nous avons cru utile de signaler ici la possibilité d'une confusion entre une métastase ganglionnaire d'un cancer thyroïdien et un nodule thyroïdien aberrant.

On admet que le cancer primitif du corps thyroïde peut donner lieu à des signes d'hyperthyroïdie : tachycardie, amaigrissement discret, élévation du métabolisme basal.

A ce stade intra-capsulaire succède l'invasion des organes voisins. Dès lors, la tumeur atteint un volume considérable; elle se ramollit par places, du fait de la nécrobiose de certaines régions. Des adhérences apparaissent, immobilisant le corps thyroïde dans une sorte

de carapace fibreuse, allant de la fourchette sternale à la base du menton. L'irrigation de la face et du cou est compromise, d'où les vertiges, les œdèmes, la cyanose des sujets.

Des adénopathies sus-claviculaires, axillaires et sous-maxillaires apparaissent.

Les métastases font également leur apparition. Elles se localisent avec prédilection en deux endroits, le système osseux d'une part, la plèvre et le poumon d'autre part. Il arrive même que l'apparition des métastases soit le signe d'alarme, incitant à envisager la nature néoplasique d'une tuméfaction thyroïdienne.

L'état général s'altère gravement, des complications infectieuses apparaissent, la mort survient dans la cachexie, par broncho-pneumonie ou du fait d'un accident aigu : spasme de la glotte, crise d'asphyxie ou syncope cardiaque.

Du point de vue histologique, le cancer thyroïdien est en général un épithélioma. Il se présente sous forme d'une tumeur irrégulière, bosselée, adhérant plus ou moins aux organes voisins. Sur la tranche de section, il a l'aspect d'une zone blanchâtre d'étendue variable, striée de raies noires hémorragiques ou parsemée de points jaunâtres nécrotiques.

Autour de la tumeur principale peuvent exister des nodules de même apparence, séparées d'elle par des travées fibreuses.

Le parenchyme qui entoure la tumeur peut être parfaitement sain. Dans la plupart des cas, il a l'aspect d'un goître nodulaire.

La classification histologique des cancers du corps thyroïde a donné lieu à des discussions. ROUSSY, OBERLING et LEROUX estiment que l'on peut rencontrer tous les intermédiaires entre l'adénome simple et l'épithélioma atypique. Ils décrivent :

— un type acineux, à cellules cubiques ou cubo-cylindriques,

— un type papillaire végétant, avec des proliférations intra-kystiques,

— un type trabéculaire, formé de cordons cellulaires pleins,

— un type à cellules claires et foncées, plus rare,

— un type malpighien, formé aux dépens de vestiges embryonnaires ou aux dépens d'un épithélium adulte métaplasié,

— des épithéliomas atypiques, où la structure thyroïdienne est méconnaissable.

Les métastases, dont nous avons signalé les localisations habituelles, affectent souvent une structure plus proche du tissu thyroïdien normal que la tumeur originelle.

Nous avons également mentionné, à propos des signes cliniques, l'évolution du cancer thyroïdien en deux stades, l'un intra-capsulaire, l'autre extra-capsulaire.

NOTIONS ÉTIOLOGIQUES SUR LA CANCÉRISATION DES GOITRES

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction, la grande majorité des cancers du corps thyroïde se développe sur un goître préexistant. Nous donnons, sous forme de tableau, le pourcentage des goîtres cancérisés, tel qu'il résulte des statistiques récentes :

Auteurs	Pourcentage de goîtres cancérisés (en p. 100 du nombre des cancers thyroïdiens).
Dunhill	76
Crile	78,3
Wilson	98
Coller	98
Pemberton	87
Graham	80
Brown et Speese	70
Habermel et coll.	90
Muller et Speese	60
Welti et Huguenin	56
Dargent et Guinet	50

Les chiffres des trois dernières statistiques du tableau sont nettement inférieurs à ceux des précédentes. Ceci s'explique du fait que les auteurs ont tenu compte de la notion nouvelle d'une évolution ralentie

du cancer thyroïdien et n'ont retenu comme antécédents goîtreux que les symptômes remontant à un certain nombre d'années (huit d'après WELTI et HUGUENIN, dix d'après DARGENT et GUINET).

Il existe un rapport indiscutable entre la présence du goître endémique et celle du cancer thyroïdien.

D'après LIMACHER, de Berne, la mortalité suisse par cancer thyroïdien est de 5,07 pour 100 de la mortalité globale, alors que la statistique de JEANSELME et BARBE donne pour Paris un pourcentage de 0,23 et les statistiques anglaises 0,4.

Mais cette fréquence du cancer thyroïdien dans les régions où le goître est endémique ne concerne pas toutes les formes de l'épithélioma du corps thyroïde. De QUERVAIN insiste sur le fait que l'adénome proliférant de Langhans (équivalent de l'épithélioma trabéculo-vésiculaire des auteurs français) est fréquent dans les régions à endémie goîtreuse, alors que l'adéno-carcinome papillaire semble sans rapport avec l'endémie. De même, les statistiques américaines apportent de nombreux cas de tumeurs papillaires originaires de régions sans endémie. En France, l'épithélioma papillaire semble bien plus fréquent dans la région parisienne (onze cas sur quatre-vingt huit dans la statistique de WELTI et HUGUENIN) que dans la région lyonnaise (quatre cas sur cent trente-et-un d'après DARGENT et GUINET) où la fréquence de l'épithélioma trabéculo-vésiculaire est par contre plus grande.

L'étude de la fréquence du cancer thyroïdien suivant le sexe, basée sur un total de cinq cent quatre-vingt neuf observations de goître et de cancer, donne à DARGENT et GUINET les résultats suivants :

Affection	Nombre des cas	Femmes	Hommes	Rapport approché
Mal. de Basedow .	113	106	10	15
Adénome toxique .	81	71	7	7
Goître diffus	99	71	28	2,5
Goître nodulaire ...	179	133	46	3
Epithélioma différencié	56	33	23	1,5
Epithélioma indifférencié	60	36	24	1,5

Il résulte de ces chiffres que le cancer thyroïdien survient chez l'homme avec une fréquence nettement supérieure à celle du goître. En effet, le rapport de fréquence global des goîtres dans les deux sexes est de 4,2 dans la statistique ci-dessus (80,8 pour 100 de femmes pour 19,2 pour 100 d'hommes), alors que celui du cancer est de 1,5 (59,4 de femmes pour 41,6 d'hommes).

Les données de cette statistique sont en accord avec la plupart des chiffres publiés antérieurement. BÉRARD et DUNET signalent le même rapport (1,5) ; EISELSBERG donne trois cas de cancer thyroïdien chez la femme pour deux chez l'homme; JOLL trois chez la femme contre un chez l'homme. EERLAND vingt-huit chez la femme contre vingt-trois chez l'homme.

Il faut remarquer que le rapport de fréquence établi par DARGENT et GUINET subit de grandes fluctuations suivant la nature de la lésion thyroïdienne. La prédominance dans le sexe féminin est maxima pour la maladie de Basedow, moindre pour l'adénome toxique, encore moindre pour les goîtres atoxiques. Il faut remarquer aussi que ce rapport de fréquence diminue encore dans les régions à endémie goîtreuse, pour se rapprocher de celui du cancer. De QUERVAIN y voit un argu-

ment en faveur des rapports entre le goître et le cancer.

DARGENT et GUINET comparent la fréquence relative du goître dans les deux sexes, la fréquence des antécédents goîtreux chez les sujets atteints de cancer du corps thyroïde et la fréquence globale du cancer du corps thyroïde. Il en résulte une progression régulière en faveur du sexe masculin, ce qui incite les auteurs lyonnais à admettre l'existence d'un facteur autre que le goître à l'origine d'un certain nombre de cas du cancer thyroïdien.

Lorsqu'on considère la fréquence des diverses lésions thyroïdiennes en fonction de l'âge, il est manifeste que le maximum de fréquence des cancers se place à un âge où toutes les autres affections du corps thyroïde deviennent plus rares. On a donc l'impression que le cancer vient compliquer le goître. Il est à noter cependant que les antécédents goîtreux font défaut chez un grand nombre de sujets (50 pour 100).

Il n'en est pas moins vrai qu'il existe des cancers du corps thyroïde chez les jeunes. DARGENT et GUINET en ont observé cinq cas avant vingt ans; la statistique de PEMBERTON et BLACK donne, chez des enfants de moins de quatorze ans, cent quatre-vingt neuf cas de goître exophtalmique, cinquante-deux cas de goître diffus et cinquante-trois cas de goître nodulaire, parmi lesquels dix-huit cancers.

En calculant la fréquence, avant vingt ans, des lésions thyroïdiennes par rapport au nombre total de leurs cas, DARGENT et GUINET aboutissent à des chiffres différents de la statistique de PEMBERTON :

Affection	Pourcentage de fréquence avant vingt ans
Goître banal, diffus ou nodulaire	8,6
Hyperthyroïdie dont maladie de Basedow vraie	6,1 5,3
Epithélioma	4,3

La différence entre ces deux statistiques tiendrait, d'après DARGENT et GUINET, au fait que les auteurs américains englobent dans leurs statistiques toutes les hyperthyroïdies curables de la puberté, alors que les auteurs lyonnais ne retiennent que les cas ayant résisté au traitement médical.

Quoi qu'il en soit, DARGENT et GUINET estiment que « tout se passe comme s'il y avait trois variétés d'hyperplasie parallèles, la banale, la toxique et la maligne ».

L'ensemble de ces données étiologiques montre que le cancer thyroïdien ne semble pas avoir de rapport net avec le goître nodulaire. Par contre, la cancérisation survient avec une fréquence qui se rapproche de celle du goître parenchymateux diffus.

NOTIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES SUR LA CANCÉRISATION DES GOITRES

Nous avons souligné, dans le chapitre premier, la difficulté qui peut surgir à l'examen des coupes de cancer thyroïdien. Même si l'anatomo-pathologiste a la chance de saisir la cancérisation à un stade très précoce, de constater la présence d'une zone épithéliomateuse au sein d'un adénome banal, il peut être très difficile, voire impossible, de trancher entre l'hypothèse d'une dégénérescence d'un adénome et celle de deux aspects différents d'un même processus néoplasique. Il nous semble opportun de rappeler ici le cas, déjà mentionné, du malade de De QUERVAIN, porteur de trois nodules adénomateux, dont l'un avait l'aspect histologique de l'adénome simple, l'autre celui de l'épithélioma trabéculaire, le troisième celui de l'épithélioma atypique. Dès lors, il est impossible de dire s'il s'est agi de la cancérisation d'un adénome ou d'un même processus, ayant déterminé des lésions différentes en trois points du parenchyme thyroïdien.

Dans leur travail d'ensemble, DARGENT et GUINET se sont attachés plutôt à suivre le comportement respectif et le retentissement réciproque des deux processus. Nous suivrons leur description.

a) *La zone de contact entre le cancer et l'adénome.*

Dans certains cas, le cancer survient au sein d'un corps thyroïde porteur d'un adénome. Il n'envahit pas

ce dernier, en reste bien délimité par une capsule conjonctive si bien que l'on est tenté d'admettre que la cancérisation s'est faite en dehors de la tumeur bénigne.

Nous reproduisons, à titre d'exemple, l'une des trois observations de DARGENT et GUINET :

M... D..., homme de cinquante-deux ans. Pas d'antécédents notables. Goître très ancien, évoluant depuis trente ans et donnant depuis trois mois des douleurs cervicales; cachexie avec température à 39°. Masse dure et douloureuse, du volume d'une poire, occupant tout le lobe droit. Intervention le 3 mai 1946. Lobectomie droite totale; un fragment qui enserre la jugulaire interne à la base du cou est laissée en place. Suites simples, radiothérapie : 6.000 r.; évolution cervicale diffuse, asphyxie, décès six mois après l'intervention.

La pièce opératoire comporte un nodule goîtreux, de teinte plus claire, de consistance plus rénittente, qui se laisse facilement cliver au doigt. L'examen histologique montre les trois portions suivantes : au centre, adénome à vésicules petites et moyennes, à épithélium endothéliforme, les vésicules étant optiquement vides ou remplies d'une colloïde plus ou moins éosinophile. De part et d'autre de cette zone manifestement bénigne, on trouve deux plages néoplasiques. D'un côté, plage épithéliale atypique, avec cellules d'aspect néoplasique isolées ou agminées, réalisant en certains points un aspect pseudo-sarcomateux, en d'autres, des néo-vésicules, avec un stroma collagène; les points nécrotiques, les infiltrats de polynucléaires et d'hématies sont rares. En aucun endroit il n'y a de pénétration de l'adénome par le néoplasme. Du côté opposé, il n'existe pas de capsule entre l'adénome et le néoplasme, mais les deux tissus s'affrontent suivant une ligne de démarcation très nette. Dans cette partie de la plage néoplasique la réaction du stroma est plus intense et on retrouve, par places, de petits amas adénomateux parfaitement normaux, ne donnant pas le moindre signe de cancérisation.

DARGENT et GUINET ont retrouvé la même distinction nette entre le tissu néoplasique et l'adénome dans un cas de cancer évoluant sur un goître diffus. Voici le résumé de leur observation.

Mme T..., soixante-quatorze ans. Goître depuis cinquante-deux ans, ayant augmenté brusquement de volume en mars 1945. A l'examen, signes d'hématocèle gauche. Intervention (6 avril 1946). Thyroïdectomie extra-capsulaire gauche. Suites simples.

La pièce opératoire, d'un poids de 950 gr., comporte deux parties, la première étant une hématocèle à parois tomenteuses, la deuxième une masse blanche, dure et hyalinisée.

A l'examen histologique, le tiers de la coupe est occupé par un tissu adénomateux à petites et grandes vésicules, disposées dans un conjonctif œdémateux. Les vésicules ne témoignent d'aucune activité sécrétoire. Leur épithélium est plat, la colloïde dense. Le reste de la coupe présente la figure d'un épithélioma trabéculaire avec de nombreuses différenciations vésiculaires. Les cellules sont cylindro-cubiques, à noyaux de volume très inégal, parfois énormes : le cytoplasme est franchement éosinophile. On trouve de nombreux embolus néoplasiques dans les capillaires

La zone d'affrontement des deux plaies est nettement visible, bien qu'il n'y ait pas de capsule vraie : elle suit une ligne sinueuse avec des saillants et des rentrants à l'intérieur du tissu néoplasique. Il n'y a pas de zone de transition, l'opposition restant toujours nette entre les grandes vésicules noyées dans les plages d'œdème et d'hémorragie de l'adénomne et le tissu cancéreux en prolifération active. En un point, plusieurs bourgeons ont poussé à l'intérieur du tissu goîtreux, certains reliés à la masse néoplasique centrale par un pédicule, d'autres complètement isolés à une faible distance de la ligne de démarcation. Ces bourgeons restent bien délimités et le tissu adénomateux voisin ne présente aucun signe de dégénérescence.

DARGENT et GUINET concluent de ces faits à la grande résistance de certains adénomes vis-à-vis de la cancérisation et se croient en droit d'admettre, au moins

dans les cas envisagés, que les deux processus sont essentiellement distincts.

b) *L'extension du cancer en tissu bénin.*

On sait que le cancer thyroïdien envahit le reste de la glande et les tissus environnants par contiguité. A côté de ce processus, les embolies vasculaires néoplasiques jouent un rôle important dans la propagation au tissu thyroïdien sain. Or, lorsque cette propagation se fait au sein d'un adénome, les veines remplies de tissu cancéreux se montrent enserrées par une capsule fibreuse très résistante, offrant un obstacle sérieux à la progression du processus cancéreux. DARGENT et GUINET retrouvent ainsi un aspect différent de la résistance des adénomes à la cancérisation.

c) *L'évolution de l'adénome para-néoplasique.*

A priori, l'adénome thyroïdien voisin d'un cancer peut être envahi par le processus malin ou, au mieux, rester sans changement. A cette conception, DARGENT et GUINET opposent la possibilité de poussées adénomateuses bénignes, parallèles ou consécutives à l'évolution du processus cancéreux.

En effet, les auteurs lyonnais ont eu l'occasion d'intervenir chez un sujet de trente-neuf ans, porteur d'un goître ancien donnant des signes cliniques de dégénérescence maligne. L'examen histologique de la pièce opératoire fournit le diagnostic d'épithélioma trabéculo-vésiculaire. Une récidive encapsulée se produit un an après la première intervention. L'examen histologique de la pièce opératoire montre, cette fois, un adénome à petites et moyennes vésicules sans le moindre signe de malignité.

Dans un autre cas, les mêmes auteurs ont eu l'occasion d'observer une récidive d'épithélioma trabéculo-

vésiculaire comportant deux zones distinctes, l'une franchement néoplasique, l'autre ayant l'aspect d'un adénome à grosses vésicules.

Ils estiment que, dans les deux cas, le processus bénin a évolué parallèlement au processus épithélioma-teux, donnant naissance à de nouveaux adénomes ou favorisant l'accroissement d'adénomes minimes, qui avaient échappé à la première intervention.

NOTIONS EXPÉRIMENTALES SUR LA CANCÉRISATION DES GOITRES

Les données expérimentales sur le cancer thyroïdien sont rares.

Tous les auteurs de revues générales sur ce sujet citent l'évolution de la thyroïde chez la truite de rivière, bien étudiée par GAYLORD et par MARINE. Chez ce poisson, un régime carencé en iode détermine une hyperplasie thyroïdienne susceptible d'infiltrer les muscles et les pièces cartilagineuses adjacentes, hyperplasie qui disparaît lorsqu'on remet les animaux à un régime normal.

LACASSAGNE (1935) signale un cas de cancer thyroïdien chez une souris traitée par de fortes doses d'œstrogènes en vue de l'obtention de cancers mammaires.

Bien plus proches de la question qui nous occupe ici sont les résultats expérimentaux de BIELCHOWSKY (1944-1945).

Cet auteur constate que le traitement de souris par de l'allylthiourée détermine des lésions d'hyperplasie glandulaire, sans dégénérescence maligne. D'autre part, l'o-acétyl-aminofluorène, cancérigène puissant, administré à des souris, détermine des néoplasmes au niveau d'organes divers, mais jamais au niveau de la thyroïde. Or, l'association de deux substances détermine, chez trois souris sur cinq, l'apparition de gros ondules papillaires, à structure d'adéno-carcinomes, qui ont une

tendance marquée à envahir la capsule de l'organe. Tout se passe en somme comme si l'adjonction de l'anti-thyroïdien de synthèse au carcinogène sensibilisait la glande thyroïde à l'action de ce dernier. On peut penser que cette action des anti-thyroïdiens s'exerce par l'intermédiaire de la prolifération du tissu thyroïdien qu'ils déterminent.

En remplaçant, dans ces expériences, l'acétylaminofluorène par du méthylcholanthrène, BIELCHOWSKY détermine non pas des cancers du corps thyroïde, mais de gros adénomes encapsulés.

Les résultats de GRIESBACH, KENNEDY et PURVES sont du même ordre. Ces auteurs obtiennent en effet, par l'emploi d'un régime alimentaire riche en graines de Brassica, des adénomes thyroïdiens comparables à ceux que déterminent les anti-thyroïdiens de synthèse. Or, l'adjonction d'un carbure cancérigène à ce régime aboutit à des hyperplasies malignes, qui envahissent d'emblée la capsule et qui se caractérisent histologiquement par un mélange d'aspects adénomateux et épithéliomateux.

Ces expériences récentes démontrent ainsi que l'apparition du cancer expérimental est soumise au jeu de deux facteurs, à savoir le facteur hyperplasiant et le facteur carcinogène.

Lorsqu'on essaie de transposer ces données dans le domaine clinique on peut être tenté de dire que l'hyperplasie de cause quelconque aboutit, dans le cas du corps thyroïde, à l'adénome et au nodule goîtreux bénin. Si un facteur cancérigène se trouve associé, l'hyperplasie en question affecte d'emblée les caractères de la malignité. Mais si le stimulus cancérigène survient après le facteur hyperplasiant, il s'agit de la cancérisation d'un goître.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Il résulte des chapitres précédents que la cancérisation des goîtres est assez diversement appréciée par les auteurs. A la conception classique qui admettait l'origine goîtreuse de la presque totalité des cancers du corps thyroïde s'opposent des statistiques récentes, dont il résulte qu'un nombre appréciable de cancers thyroïdiens ne sont pas précédés de goîtres. Il ne faut pas oublier d'autre part, que certains cancers du corps thyroïde évoluent avec une lenteur particulière; la confusion de ces formes au début avec des goîtres peut avoir faussé dans une certaine mesure les statistiques classiques.

Au point de vue histologique, les documents de DARGENT et GUINET tendent à montrer que, dans certains cas tout au moins, l'adénome encapsulé et même le goître diffus, loin de se cancériser facilement, opposent au contraire une résistance particulière à l'envahissement néoplasique. On comprend d'ailleurs qu'un goître colloïde, formé de cellules peu actives ou un adénome encapsulé, entouré d'une réaction conjonctive importante puisse représenter un substrat peu favorable à une transformation cancéreuse.

Parmi les signes histologiques de la cancérisation, certains, tels que l'envahissement de la capsule ou les anomalies cytologiques, portent la marque d'une malignité évidente. Mais d'autres, comme l'envahissement vasculaire par des cellules thyroïdiennes, serait pour

DARGENT un signe de malignité fonctionnelle plutôt que cytologique et le fait que leur colonisation dans un autre organe aboutit à des vésicules thyroïdiennes souvent très proches de la normale, plaide en faveur de cette conception.

Lorsque la cancérisation frappe une thyroïde saine, le point de départ des lésions est assez difficile à préciser. On peut penser aux lésions histologiques inapparentes, si fréquentes dans la thyroïde des sujets d'un certain âge et dont MERLIN a fait récemment une étude d'ensemble. Mais il s'agit là de lésions en général inactives, rarement proliférantes et il n'est pas évident qu'elles représentent un terrain favorable à la cancérisation.

Lorsque la cancérisation frappe une thyroïde atteinte de goître, le néoplasme peut se développer, *à priori,* soit au sein de ce goître, soit en dehors de lui.

D'après les auteurs classiques, le développement au sein de l'adénome serait la règle. Nous avons montré que, pour DARGENT et GUINET, l'adénome reste souvent indifférent au sein du néoplasme et qu'il oppose une grande résistance à l'invasion par le processus épithéliomateux. Il pourrait même y avoir dans certains cas une poussée évolutive bénigne au contact de l'adénome.

Cette conception tendrait évidemment à restreindre le rôle de l'adénome — et de tous les goîtres — dans la cancérisation du corps thyroïde. Ces auteurs même se défendent d'en faire autre chose qu'une hypothèse de travail. En tout cas, elle conduit à admettre que l'hyperplasie toxique, l'hyperplasie maligne et l'hyperplasie bénigne sont, au niveau du corps thyroïde, trois évolutions distinctes, qui peuvent s'associer, se succéder dans le temps, mais qui ne sont pas liées par des rapports de cause à effet.

CONCLUSIONS

Comme nous l'avons rappelé au début du présent travail, la plupart des auteurs classiques pensaient que le cancer du corps thyroïde se développait toujours ou presque toujours sur un terrain préparé par un goître.

Cette opinion a été quelque peu révisée au cours des dernières années.

En effet, les travaux récents nous ont appris à connaître la lenteur d'évolution de certaines formes du cancer thyroïdien; il en résulte que des antécédents goîtreux ne sont vraiment démonstratifs que s'ils existent depuis bon nombre d'années (huit à dix suivant les auteurs). Cette donnée diminue évidemment le pourcentage de goîtres cancérisés dont font état les statistiques anciennes.

Il a été démontré d'autre part, que la notion d'endémie goîtreuse joue un rôle net dans l'étiologie de certaines formes du cancer thyroïdien, mais qu'elle n'intervient pas dans le déterminisme d'autres types d'épithélioma.

L'étude de la fréquence du cancer thyroïdien suivant le sexe et suivant l'âge fournit un autre argument en faveur de l'autonomie relative du cancer et du goître : la prédomniance du goître dans le sexe féminin est bien plus accentuée que celle du cancer et les cas de néoplasme malin du corps thyroïde chez les

enfants sont bien plus fréquents que le laisserait prévoir la fréquence relativement faible des goîtres.

Faisons remarquer que même ces données n'enlèvent que peu de sa valeur à la constatation des antécédents goîtreux chez un grand nombre de sujets porteurs d'épithéliomas thyroïdiens. Dans la statistique la plus défavorable à la conception d'une cancérisation des goîtres, celle de DARGENT et GUINET, un malade sur deux était porteur d'un goître depuis plus de dix ans et cette proportion est trop forte pour qu'il s'agisse d'une simple coïncidence.

Au point de vue anatomo-pathologique, le travail récent des auteurs lyonnais met en lumière un fait surprenant de prime abord, à savoir la résistance à la cancérisation de certains adénomes. A la réflexion, on conçoit qu'un adénome encapsulé, riche en colloïde et peu fonctionnel ne soit pas un terrain favorable à la cancérisation.

Les données expérimentales sur la cancérisation des goîtres sont encore fragmentaires. Nous avons fait mention des recherches qui prouvent la possibilité de la cancérisation de la thyroïde des animaux traités par des antithyroïdiens de synthèse et des carbures cancérigènes. La portée de ces faits est grande et nous serions tentés d'en déduire une contre-indication à la prescription inconsidérée des anti-thyroïdiens.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ALESSANDRI. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1927, 45, 35.

AZERAD. — Maladies du corps thyroïde. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.*

BÉRARD, DUNET. — Le cancer thyroïdien. Paris, 1924.

BIELCHOWSKY. — *Brit. J. Exp. Pathol.*, 144, 25, 09.

— *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1945, 26, 270.

BLANCHARD, PENAU, SIMONNET. — La thyroïde. Paris, 1931.

CLUTE, WARREN. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1935, 60, 864.

DUNHILL. — *Brit. J. Surg.*, 1931, 83, 19.

DARGENT, GUINET. — *Lyon Chirurg.*, 1947, 42, 430.

ENGELSTADT. — *Am. J. Cancer*, 1936, 26, 738.

GARNIER, HUGUENIN. — La thyroïde. *Traité de Physiologie*, t. 4.

GILBERT-DREYFUS. — *Thèse*, Paris, 1930.

GOETSCH. — *Ann. Surg.*, 1943, 118, 5.

GRIESBACH, KENNEDY, PURVES. — *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1945, 26, 18.

JOLL-POST. — *Graduate Med. J.*, 1941, 166, 173.

KNEELAND, FORSHYTE, HANDFORD, ROGERS. — *Ann. Surg.*, 115, 161.

KESTON, BALL, FRANTZ, PALMER. — *Science*, 1942, 96, 362.

LACASSAGNE. — *Bull. Soc. Franç. Cancer*, 1938, 27, 110.

LUCIEN, PARISOT, RICHARD. — *Traité d'Endocrinologie.*

LAHEY, FRANTZ, WARREN. — *Ann. Surg.*, 1940, 112, 977.

Mac Lendon. — *Am. J. Cancer*, 1939, 35, 554.

Marine, Leenhardt. — *J. Exp. Méd.*, 1910, 12, 311.

Merlin. — *Thèse*, Paris, 1943.

Pemberton. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1939, 69, 417.

De Quervain. — Die maligne Struma. Stuttgart, 1940.

Labbé, Dautrebande, Bérard. — Rapports sur les hyperthyroïdies. *Congrès de Méd.*, Liège, 1930.

Welti et Huguenin. — *Bull. Assoc. Franç. Cancer*, 1932, 2, 2.

— Transact of third Goiter Conf., 1938.

R. Foulon, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, Paris (14e).